



(10) 申请公布号 CN 117957002 A

(43) 申请公布日 2024.04.30

(21) 申请号 202280055629.9

薛亚萍 吴美容 于垂亮

(22) 申请日 2022.08.17

(74) 专利代理机构 北京睿阳联合知识产权代理有限公司 11758

(66) 本国优先权数据

202110951364.8 2021.08.18 CN

专利代理师 康志梅

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.02.07

(51) Int. Cl.

A61K 31/575 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/113025 2022.08.17

A61K 47/40 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/020536 ZH 2023.02.23

A61K 47/34 (2017.01)

A61K 47/10 (2017.01)

(71) 申请人 广州润尔眼科生物科技有限公司

地址 511400 广东省广州市南沙区环市大道西223号402房

申请人 润尔眼科药物(广州)有限公司

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61P 27/12 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

(72) 发明人 王延东 苏映雪 曹琛 周胜安

(54) 发明名称

一种药物组合物及其制备方法和应用

(57) 摘要

一种药物组合物及其制备方法和应用。所述药物组合物包括如下组分：式I所示化合物、羟丙基甲基纤维素、苯扎氯铵和pH调节剂。所述药物组合物可用于制备预防或治疗白内障的药物。所述药物组合物具有良好的光照和高温稳定性，可以室温保存，便于患者使用，其pH、渗透压接近眼内环境，粒度分布均匀，能够给予患者良好的舒适性。

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023年2月23日 (23.02.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/020536 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/575 (2006.01) *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01) *A61K 9/107* (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01) *A61K 9/70* (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01) *A61P 27/12* (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/113025

(22) 国际申请日: 2022年8月17日 (17.08.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110951364.8 2021年8月18日 (18.08.2021) CN

(71) 申请人: 广州润尔眼科生物科技有限公司 (GUANGZHOU OCUSUN OPHTHALMIC BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省广州市南沙区环市大道西223号402房, Guangdong 511400 (CN)。

(72) 发明人: 王延东(WANG, Yandong); 中国广东省广州市南沙区环市大道西223号402房, Guangdong 511400 (CN)。 苏映雪(SU, Yingxue); 中国广东省广州市南沙区环市大道西223号402房, Guangdong 511400 (CN)。 曹琛(CAO, Chen); 中国广东省广州市南沙区环市大道西223号402房, Guangdong 511400 (CN)。 周胜安(ZHOU, Sheng'an); 中国广东省广州市南沙区环市大道西223号402房, Guangdong 511400 (CN)。 薛亚萍(XUE, Yaping); 中国广东省广州市南沙区环市大道西223号402房, Guangdong 511400 (CN)。 吴美容(WU, Meirong); 中国广东省广州市南沙区环市大道西223号402房, Guangdong 511400 (CN)。 于垂亮

(YU, Chuiliang); 中国广东省广州市南沙区环市大道西223号402房, Guangdong 511400 (CN)。

(74) 代理人: 北京睿阳联合知识产权代理有限公司 (IPSUNNY); 中国北京市海淀区长春桥路11号亿城中心C1座1805A, Beijing 100089 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION, PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种药物组合物及其制备方法和应用

(57) Abstract: A pharmaceutical composition, a preparation method therefor and an application thereof. The pharmaceutical composition comprises the following components: a compound represented by formula I, hydroxypropyl methyl cellulose, benzalkonium chloride, and a pH regulator. The pharmaceutical composition can be used for preparing drugs for preventing or treating cataracts. The pharmaceutical composition has excellent stability in respect of exposure to light and to high temperatures, can be stored at room temperature, is convenient for patients to use, has pH and osmotic pressure close to those in the intraocular environment, is uniform in particle size distribution, and thus can give the patients good comfort.

(57) 摘要: 一种药物组合物及其制备方法和应用。所述药物组合物包括如下组分: 式I所示化合物、羟丙基甲基纤维素、苯扎氯铵和pH调节剂。所述药物组合物可用于制备预防或治疗白内障的药物。所述药物组合物具有良好的光照和高温稳定性, 可以室温保存, 便于患者使用, 其pH、渗透压接近眼内环境, 粒度分布均匀, 能够给予患者良好的舒适性。



WO 2023/020536 A1

一种药物组合物及其制备方法和应用

技术领域

本发明属于医药领域，具体涉及一种药物组合物及其制备方法和应用。

背景技术

白内障属于眼睛的疾病，发生在眼球内的晶状体上，晶状体的浑浊统称为白内障。老化、遗传、代谢异常、外伤、辐射、中毒和局部营养不良等都可引起晶状体囊膜损伤，使其渗透性增加，丧失屏障作用，或导致晶状体代谢紊乱，使晶状体蛋白发生变性，形成混浊。如果眼球的晶状体从透明变成不透明，影响到眼睛接收光，就会影响眼睛的视力。在眼球浑浊较轻时对视力的影响较轻，随着浑浊的程度逐渐加深，视力也会随之降低，严重时会导致失明。白内障是最常见的致盲眼病之一，它是导致失明的主要因素。由于白内障形成的机制尚不明确，药物治疗至今未取得突破性进展。因此，目前唯一确定有效的治疗方法就是手术治疗。

尽管白内障手术方式的不断进步为白内障的治疗提供了巨大的帮助，但手术治疗的治愈率仍然远远低于发生率，存在发生严重并发症的可能。另一方面，白内障的手术治疗成本十分高昂，会给患者和医疗保险体系带来巨大的负担。因此药物的防治起到举足轻重的作用。

目前，临床上针对白内障的治疗药物包括：①醛糖还原酶抑制剂，如卡他林（卡他灵、卡林优、白内停）、法可林、苜达赖氨酸等；②抗氧化损伤药物，如谷胱甘肽、牛磺酸、阿司匹林等；③营养代谢类药物，如维生素类、类胡萝卜素等；④中药复方包括石斛夜光丸、杞菊地黄丸、石决明散等。但这些治疗白内障的药物经长期临床试验证实，只能延缓白内障的病情恶化，不能使病情逆转，从而治疗白内障。

因此，临床上非常需要安全、疗效好、眼内穿透力强、性质稳定的新品种眼科外用抗白内障药物。

羊毛甾醇是富集于晶状体内的两亲性分子，它是由羊毛甾醇合酶（LSS）在胆固醇合成途径中的一个关键的环化反应来合成，能够降低晶状体蛋白的异常聚集，使其重新规则排列从而恢复晶体透明。已有研究表明，在晶状体中可以检测到羊毛甾醇合酶。此外，在 Shumiya 白内障大鼠研究中，羊毛甾醇合酶和法尼基二磷酸法尼基转移酶 1（FDFT1）的纯合突变特定组合可以减轻晶状体中胆固醇的水平，并导致白内障。此外，羊毛甾醇在体外和细胞水平可以显著降低预形成的晶状体蛋白质聚集体；在体内水平也证实，羊毛甾醇可以使白内障的病情逆转，晶状体变的澄清透明，是预防和治疗白内障的新分子。

WO2020177714 公开了一种羊毛甾醇前药化合物的制剂处方，其可以减轻白内障症状、提高晶状体透明度以及晶状体 GSH-PX 活性。但是该处方工艺操作复杂，且稳定性较差，不易常温保存，而且患者在使用时发现舒适度欠佳。因此，临床上急需开发一种工艺操作简单，处方稳定性强，并且对于患者来说舒适性更好的组合物或制剂处方。

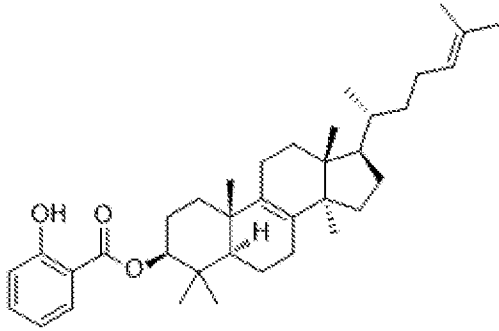
发明内容

针对现有技术存在的不足，本发明的目的在于提供一种药物组合物及其制备方法和应用。该药物组合物具有良好的光照和高温稳定性，可用于制备预防或治疗白内障或飞蚊症的药物。

为达此目的，本发明采用以下技术方案：

第一方面，本发明提供一种药物组合物，包括如下组分：

式 I 所示化合物、羟丙基甲基纤维素、苯扎氯铵和 pH 调节剂；



式 I。

本发明通过研究发明，将式 I 所示化合物与羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、苯扎氯铵和 pH 调节剂配合，能够显著提高式 I 所示化合物的稳定性，从而获得质量稳定的药物组合物。

在本发明一些实施方式中，所述药物组合物包括如下重量份数的组分：

式 I 所示化合物 0.01~4 份（例如可以是 0.01 份、0.05 份、0.1 份、0.3 份、0.5 份、0.8 份、1 份、1.5 份、2 份、2.5 份、3 份、3.5 份或 4 份等）、羟丙基甲基纤维素 2~12 份（例如可以是 2 份、3 份、5 份、8 份、10 份或 12 份等）、苯扎氯铵 0.05~0.06 份（例如可以是 0.05 份、0.052 份、0.053 份、0.055 份、0.056 份、0.058 份或 0.06 份等）和 pH 调节剂 1~20 份（例如可以是 1 份、2 份、3 份、5 份、8 份、10 份、12 份、15 份、18 份或 20 份等）；

所述药物组合物的 pH 为 6-8；例如可以是 6、6.2、6.5、6.8、7、7.2、7.5、7.8 或 8 等。

在本发明一些实施方式中，所述药物组合物中式 I 所示化合物的浓度为 0.01-4 mg/mL；优选为 0.1 mg/mL、0.2 mg/mL、0.3 mg/mL、0.4 mg/mL、0.5 mg/mL、1 mg/mL、2 mg/mL、3 mg/mL 或 4 mg/mL。

在本发明一些实施方式中，所述 pH 调节剂选自氢氧化钠、盐酸、枸橼酸钠、枸橼酸、硼酸、硼砂、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾和磷酸氢二钾中的一种或至少两种的组合。

在本发明一些实施方式中，所述药物组合物还包括增溶剂。

在本发明一些实施方式中，所述药物组合物中增溶剂的重量份数

为 10~50 份；例如可以是 10 份、15 份、20 份、25 份、30 份、35 份、40 份、45 份或 50 份等。

在本发明一些实施方式中，所述增溶剂选自聚山梨酯-80、甘油、氢化蓖麻油-RH40、聚乙二醇 400、羟丙基- β -环糊精和泊洛沙姆 188 中的一种或至少两种的组合。

在本发明一些实施方式中，所述药物组合物包括如下重量份数的组分：

式 I 所示化合物 2 份、羟丙基甲基纤维素 6 份、硼酸 16.5 份、硼砂 2 份和苯扎氯胺 0.05 份；

或者，式 I 所示化合物 2 份、羟丙基甲基纤维素 6 份、聚山梨酯-80 40 份、硼酸 16 份、硼砂 1.6 份和苯扎氯胺 0.05 份；

或者，式 I 所示化合物 2 份、羟丙基甲基纤维素 6 份、氢化蓖麻油-RH40 10 份、硼酸 17 份、硼砂 1.7 份和苯扎氯胺 0.05 份。

第二方面，本发明提供一种药物组合物，包括如下重量份数的组分：

式 I 所示化合物 2 份、羟丙基甲基纤维素 6 份、甘油 25 份和苯扎氯胺 0.05 份；

或者，式 I 所示化合物 2 份、羟丙基甲基纤维素 6 份、氢化蓖麻油-RH40 10 份、聚山梨酯-80 40 份、甘油 25 份和苯扎氯胺 0.05 份。

在本发明一些实施方式中，式 I 所示化合物的粒径 $< 90 \mu\text{m}$ ，优选 $\leq 50 \mu\text{m}$ 。

在本发明一些实施方式中，式 I 所示化合物粒度分布为 $D_{90} \leq 7 \mu\text{m}$ 和/或 $D_{50} \leq 4 \mu\text{m}$ 。

在本发明一些实施方式中，式 I 所示化合物的 D_{90} 粒径 $< 8 \mu\text{m}$ 。

在本发明一些实施方式中，式 I 所示化合物的 D_{50} 粒径 $\leq 3.5 \mu\text{m}$ 。

在本发明一些实施方式中，所述药物组合物的剂型为混悬剂、乳剂或凝胶剂，优选为乳剂。

第三方面，本发明提供一种如第一方面或第二方面所述的药物组合物的制备方法，所述制备方法包括：将式 I 所示化合物、羟丙基甲基纤维素、苯扎氯铵、任选地 pH 调节剂和任选地增溶剂按处方量混合均匀，得到所述药物组合物。

需要说明的是，本发明中所述“任选地”是指有或者没有对应的组分。当药物组合物中含有对应的组分时，则制备方法中使用该组分；当药物组合物中不含对应的组分时，则制备方法中不使用该组分。

在本发明一些实施方式中，所述制备方法包括如下步骤：

- (1) 用注射用水溶解羟丙基甲基纤维素，得溶液 I；
- (2) 用注射用水溶解处方量的除羟丙基甲基纤维素和式 I 所示化合物之外的组分，然后加入到所述溶液 I 中，混合均匀，得溶液 II；
- (3) 取处方量的式 I 所示化合物，加入所述溶液 II 中，混合均匀，得溶液 III；
- (4) 将所述溶液 III 用注射用水定容至全量，得到所述药物组合物。

优选地，所述制备方法包括如下步骤：

- (1) 用注射用水溶解羟丙基甲基纤维素，搅拌使其完全溶解，得溶液 I；
- (2) 用注射用水溶解处方量的除羟丙基甲基纤维素和式 I 所示化合物之外的组分，然后加入到所述溶液 I 中，加注射用水至 90% 处方量，搅拌均匀，得溶液 II；
- (3) 取处方量的式 I 所示化合物，加入所述溶液 II 中，得溶液 III；
- (4) 将所述溶液 III 用高压均质机进行均质循环，得溶液 IV；
- (5) 将所述溶液 IV 用注射用水定容至全量，得到所述药物组合物。

第四方面，本发明提供一种如第一方面或第二方面所述的药物组

合物在制备预防或治疗白内障或飞蚊症的药物中的应用。

与现有技术相比，本发明具有以下有益效果：

本发明提供的药物组合物能够用于预防或治疗白内障、飞蚊症，其在 4500Lx 光照条件或 60°C 高温条件下放置 10 天，pH、渗透压保持稳定，有关物质和含量无明显变化，具有良好的光照和高温稳定性，可以室温保存，便于患者使用。同时，该药物组合物的 pH、渗透压接近眼内环境，粒度分布均匀且 D₅₀ 粒径不超 3.5 μm，能够给予患者良好的舒适性。

具体实施方式

下面通过具体实施方式来进一步说明本发明的技术方案。本领域技术人员应该明了，所述具体实施方式仅仅是帮助理解本发明，不应视为对本发明的具体限制。

实施例 1

本实施例提供一种药物组合物，成分如下表所示：

成分	用量 (g)
式 I 所示化合物	2.0
HPMC	6.0
硼酸	16.5
硼砂	2
苯扎氯铵	0.05
水	定容至 1000 mL

本实施例中所述药物组合物的制备方法如下：

(1) 先用 10% 的煮沸注射用水将羟丙甲纤维素溶解，加入适量冷注射用水，搅拌使其完全溶解，得溶液 I；

(2) 用适量的注射用水，搅拌溶解处方量的硼酸、硼砂和苯扎氯铵，然后加入溶液 I 中，加入注射用水至 90% 处方量，搅拌均匀，得溶液 II；

(3) 称取处方量的式 I 所示化合物，加入溶液 II 中，用高剪切乳化机以 10000 r/min 的速度分散 10 分钟，分散均匀，得溶液 III；

(4) 将溶液 III 用高压均质机以 250 bar 的压力均质循环一次，收集药液，并用适量无菌注射用水冲洗高压均质机管路，收集冲洗液，与药液合并，得溶液 IV；

(5) 用无菌注射用水将溶液 IV 定容至全量。

上述药物组合物可进一步经如下步骤制备成滴眼液产品：取样检测 pH、渗透压、含量，合格后用低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶在无菌环境中分装，每瓶 5 mL 药液。

实施例 2

本实施例提供一种药物组合物，成分如下表所示：

成分	用量 (g)
式 I 所示化合物	2.0
HPMC	6.0
聚山梨酯-80	40
硼酸	16
硼砂	1.6
苯扎氯铵	0.05
水	定容至 1000 mL

本实施例中所述药物组合物的制备方法如下：

(1) 先用 10% 的煮沸注射用水将羟丙甲纤维素溶解，加入适量冷注射用水，搅拌使其完全溶解，得溶液 I；

(2) 用适量的注射用水，搅拌溶解处方量的硼酸、硼砂和苯扎氯铵，然后加入溶液 I 中，边搅拌边缓慢加入处方量的聚山梨酯-80，加入注射用水至 90% 处方量，搅拌均匀，得溶液 II；

(3) 称取处方量的式 I 所示化合物，加入溶液 II 中，用高剪切乳化机以 10000 r/min 的速度分散 10 分钟，分散均匀，得溶液 III；

(4) 将溶液 III 用高压均质机以 250 bar 的压力均质循环一次，收集药液，并用适量无菌注射用水冲洗高压均质机管路，收集冲洗液，与药液合并，得溶液 IV；

(5) 用无菌注射用水将溶液 IV 定容至全量。

上述药物组合物可进一步经如下步骤制备成滴眼液产品：取样检测 pH、渗透压、含量，合格后用低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶在无菌环境中分装，每瓶 5 mL 药液。

实施例 3

本实施例提供一种药物组合物，成分如下表所示：

成分	用量 (g)
式 I 所示化合物	2.0
HPMC	6.0
氢化蓖麻油-RH40	10
硼酸	17
硼砂	1.7
苯扎氯铵	0.05
水	定容至 1000 mL

本实施例中所述药物组合物的制备方法如下：

(1) 先用 10% 的煮沸注射用水将羟丙甲纤维素溶解，加入适量冷注射用水，搅拌使其完全溶解，得溶液 I；

(2) 用适量的注射用水，搅拌溶解处方量的硼酸、硼砂和苯扎氯铵，然后加入溶液 I 中，边搅拌边缓慢加入处方量的氢化蓖麻油-RH40，加入注射用水至 90% 处方量，搅拌均匀，得溶液 II；

(3) 称取处方量的式 I 所示化合物，加入溶液 II 中，用高剪切乳化机以 10000 r/min 的速度分散 10 分钟，分散均匀，得溶液 III；

(4) 将溶液 III 用高压均质机以 250 bar 的压力均质循环一次，收集药液，并用适量无菌注射用水冲洗高压均质机管路，收集冲洗液，

与药液合并，得溶液 IV；

(5) 用无菌注射用水将溶液 IV 定容至全量。

上述药物组合物可进一步经如下步骤制备成滴眼液产品：取样检测 pH、渗透压、含量，合格后用低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶在无菌环境中分装，每瓶 5 mL 药液。

实施例 4

本实施例提供一种药物组合物，成分如下表所示：

成分	用量 (g)
式 I 所示化合物	2.0
HPMC	6.0
甘油	25
苯扎氯铵	0.05
水	定容至 1000 mL

本实施例中所述药物组合物的制备方法如下：

(1) 先用 10% 的煮沸注射用水将羟丙甲纤维素溶解，加入适量冷注射用水，搅拌使其完全溶解，得溶液 I；

(2) 用适量的注射用水，搅拌溶解处方量的苯扎氯铵，然后加入溶液 I 中，边搅拌边缓慢加入处方量的甘油，加入注射用水至 90% 处方量，搅拌均匀，得溶液 II；

(3) 称取处方量的式 I 所示化合物，加入溶液 II 中，用高剪切乳化机以 10000 r/min 的速度分散 10 分钟，分散均匀，得溶液 III；

(4) 将溶液 III 用高压均质机以 250 bar 的压力均质循环一次，收集药液，并用适量无菌注射用水冲洗高压均质机管路，收集冲洗液，与药液合并，得溶液 IV；

(5) 用无菌注射用水将溶液 IV 定容至全量。

上述药物组合物可进一步经如下步骤制备成滴眼液产品：取样检测 pH、渗透压、含量，合格后用低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶在无菌

环境中分装，每瓶 5 mL 药液。

实施例 5

本实施例提供一种药物组合物，成分如下表所示：

成分	用量 (g)
式 I 所示化合物	2.0
HPMC	6.0
氢化蓖麻油-RH40	10
聚山梨酯-80	40
甘油	25
苯扎氯铵	0.05
水	定容至 1000 mL

本实施例中所述药物组合物的制备方法如下：

(1) 先用 10% 的煮沸注射用水将羟丙甲纤维素溶解，加入适量冷注射用水，搅拌使其完全溶解，得溶液 I；

(2) 用适量的注射用水，搅拌溶解处方量的苯扎氯铵，然后加入溶液 I 中，边搅拌边缓慢加入处方量的氢化蓖麻油-RH40、聚山梨酯-80 和甘油，加入注射用水至 90% 处方量，搅拌均匀，得溶液 II；

(3) 称取处方量的式 I 所示化合物，加入溶液 II 中，用高剪切乳化机以 10000 r/min 的速度分散 10 分钟，分散均匀，得溶液 III；

(4) 将溶液 III 用高压均质机以 250 bar 的压力均质循环一次，收集药液，并用适量无菌注射用水冲洗高压均质机管路，收集冲洗液，与药液合并，得溶液 IV；

(5) 用无菌注射用水将溶液 IV 定容至全量。

上述药物组合物可进一步经如下步骤制备成滴眼液产品：取样检测 pH、渗透压、含量，合格后用低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶在无菌环境中分装，每瓶 5 mL 药液。

对比例 1

提供一种药物组合物，成分如下表所示：

成分	用量 (g)
式 I 所示化合物	2.0
HPMC	6.0
泊洛沙姆 188	16
泊洛沙姆 407	205
苯扎氯铵	0.05
水	定容至 1000 mL

所述药物组合物的制备方法除使用泊洛沙姆 188 和泊洛沙姆 407 代替甘油外，其他与实施例 4 相同。

稳定性测试：

(1) 光照稳定性试验：考察上述实施例和对比例提供的组合物的光照稳定性，所有进行光照因素考察的样品均按市售包装，在 4500Lx 条件下的光照培养箱 MGC-100 中放置，分别于 0 天、5 天、10 天取样，按稳定性重点考察项目进行检测。稳定性考察项目包括：性状、粒度、粒度分布、pH 值、渗透压、式 I 所示化合物含量测定、杂质含量测定，检测结果如下表 1 所示。

(2) 高温稳定性试验：察上述实施例和对比例提供的组合物的高温稳定性，所有进行高温因素考察的样品均按市售包装，在 60°C 条件下的 101-1A 数显式电热干燥恒温箱中放置，分别于 0 天、5 天、10 天取样，按稳定性重点考察项目进行检测。稳定性考察项目包括：性状、粒度、粒度分布、pH 值、渗透压、式 I 所示化合物含量测定、杂质含量测定，检测结果如下表 1 所示。

表 1

处 方	考察项 目	限度要求	光照试验 4500 Lx			高温试验 60°C		
			0 天	5 天	10 天	0 天	5 天	10 天
实 施	性状	应为类白色混悬液体	符合 规定	符合 规定	符合 规定	符合 规定	符合 规定	符合 规定

例 1	pH 值	应为 6.0~8.0	7.04	7.07	7.03	7.04	7.05	7.00
	粒度	大于 50 μm 的粒子不超过 2 个, 不得检出大于 90 μm 的粒子	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
	渗透压	渗透压摩尔浓度应为 270~330 mOsmol/kg	282	282	281	282	280	282
	总杂 (%)	总杂质不得超过 8.0%	5.49	5.53	5.81	5.49	5.10	5.21
	含量 (%)	应为标示量的 90.0~110.0%	105.86	103.6	99.12	105.86	104.56	99.64
	粒度分布	D ₁₀ (μm)		1.161	1.147	1.175	1.161	1.154
D ₅₀ (μm)			3.150	3.065	3.081	3.150	3.080	3.094
D ₉₀ (μm)			6.108	5.919	5.908	6.108	5.925	5.957
实 施 例 3	性状	应为类白色混悬液体	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
	pH 值	应为 6.0~8.0	6.96	6.95	6.91	6.96	6.95	6.69
	粒度	大于 50 μm 的粒子不超过 2 个, 不得检出大于 90 μm 的粒子	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
	渗透压	渗透压摩尔浓度应为 270~330 mOsmol/kg	292	293	291	292	293	305
	总杂 (%)	总杂质不得超过 8.0%	5.17	5.32	5.87	5.17	5.41	6.04
	含量 (%)	应为标示量的 90.0~110.0%	105.94	104.65	102.84	105.94	105.50	101.58
	粒度分布	D ₁₀ (μm)		1.116	1.099	1.103	1.116	1.085
D ₅₀ (μm)			2.784	2.779	2.783	2.784	2.760	2.775
D ₉₀ (μm)			5.433	5.449	5.443	5.433	5.434	5.450
实 施 例 4	性状	应为类白色混悬液体	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
	pH 值	应为 6.0~8.0	6.86	6.99	6.74	6.86	6.61	6.28
	粒度	大于 50 μm 的粒子不超过 2 个, 不得检出大于 90 μm 的粒子	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定

	渗透压	渗透压摩尔浓度应为 270~330 mOsmol/kg	290	290	288	290	287	290	
	总杂 (%)	总杂质不得超过 8.0%	5.79	6.20	6.41	5.79	5.39	5.44	
	含量 (%)	应为标示量的 90.0~ 110.0%	106.83	103.04	101.82	106.83	105.93	101.81	
	粒度分 布	D10 (μm)		1.107	1.106	1.122	1.107	1.104	1.105
		D50 (μm)		2.941	2.855	2.893	2.941	2.873	2.861
		D90 (μm)		5.740	5.478	5.535	5.740	5.545	5.511
对 比 例 1	性状	应为类白色粘稠液体	符合 规定	符合 规定	符合 规定	符合 规定	符合 规定	符合 规定	
	pH 值	应为 6.0~8.0	7.07	6.90	6.63	7.07	3.23	2.91	
	粒度	大于 50 μm 的粒子不 超过 2 个, 不得检出 大于 90 μm 的粒子	符合 规定	符合 规定	符合 规定	符合 规定	符合 规定	符合 规定	
	总杂 (%)	总杂质不得超过 8.0%	5.40	6.28	6.24	5.40	5.89	6.67	
	含量 (%)	应为标示量的 90.0~ 110.0%	101.74	102.17	101.76	101.74	101.98	100.68	
	粒度分 布	D10 (μm)		1.172	1.181	1.170	1.174	1.168	1.171
D50 (μm)			4.113	4.206	4.196	4.115	4.109	4.205	
D90 (μm)			8.077	8.117	8.098	8.126	8.119	8.129	

从表 1 的实验结果可以看出,本发明提供的药物组合物在 4500Lx 光照条件或 60°C 高温条件下放置 10 天, pH、渗透压保持稳定, 有关物质和含量无明显变化, 对比比例提供的药物组合物具有更好的光照和高温稳定性, 可以室温保存, 便于患者使用。同时, 该药物组合物的 pH、渗透压接近眼内环境, 粒度分布均匀且 D₅₀ 粒径不超 3.5 μm , 能够给予患者更好的舒适性。

而对比例 1 得到的药物组合物在 4500Lx 光照条件或 60°C 高温条件下 pH 值均变化较明显, 稳定性较差。且对比比例 1 得到的药物组合物为凝胶剂, 其渗透压无法测定, 也不符合眼内环境的要求, 且 D₅₀、

D₉₀ 粒径偏大，舒适性较差。

治疗效果测试

选取 9 名患有飞蚊症的患者，自确诊日起，每日分别施用实施例 1 提供的药物组合物四次，每次 2 滴，于第 15 日、第 30 日复诊，观察患者飞蚊症的治疗效果，具体如下表 2 所示：

表 2

患者编号	就诊情况	用药 15 天	用药 30 天
1	飞蚊症：中度玻璃体混浊，眼前 5-6 个飘动的黑点，随眼球转动飘动，观察天花板、墙壁等白色背景有影响	飘动黑点比用药前变浅，且观察天花板、墙壁等白色背景较用药前清晰，对比敏感度有所改善	黑点几乎消失，对比敏感度等视觉质量改善明显
2	飞蚊症：中度玻璃体混浊，眼前 6-7 个飘动的黑点，裂隙灯下可以看到前段玻璃体内灰尘状漂浮物，观察天花板、墙壁等白色背景有影响	飘动黑点减少至 2-3 个，前段玻璃体内漂浮物减少，且观察天花板、墙壁等白色背景较用药前清晰，对比敏感度有所改善	黑点几乎消失，前段玻璃体内漂浮物基本消失，对比敏感度等视觉质量改善明显
3	飞蚊症：轻度玻璃体混浊，眼前 3-4 个飘动的黑点，观察天花板、墙壁等白色背景有影响	飘动黑点比用药前变浅，且观察天花板、墙壁等白色背景较用药前清晰，对比敏感度有所改善	黑点消失，对比敏感度等视觉质量改善明显
4	飞蚊症：轻度玻璃体混浊，眼前 2-3 个飘动的黑点，观察天花板、墙壁等白色背景有干扰	飘动黑点比用药前明显变浅，且观察天花板、墙壁等白色背景较用药前清晰，对比敏感度有所改	黑点消失，视力更加清晰，对比敏感度等视觉质量改善明显

		善	
5	飞蚊症: 中度玻璃体混浊, 眼前 8-9 个飘动的黑点, 随眼球转动飘动, 裂隙灯下可以看到前段玻璃体内灰尘状漂浮物, 观察天花板、墙壁等白色背景模糊	飘动黑点比用药前变浅, 且数量减少至 3-4 个, 前段玻璃体内漂浮物减少且观察天花板、墙壁等白色背景较用药前清晰, 对比敏感度有所改善	黑点几乎消失, 前段玻璃体内漂浮物基本消失, 对比敏感度等视觉质量改善明显
6	飞蚊症: 中度玻璃体混浊, 眼前 7-8 个飘动的黑点, 有 1 条带状透明混浊, 观察天花板、墙壁等白色背景影响较大, 有视觉困扰	飘动黑点和条带比用药前变浅, 且观察天花板、墙壁等白色背景较用药前清晰, 对比敏感度有所改善	黑点和条带几乎消失, 观察天花板、墙壁等白色背景没有影响, 对比敏感度等视觉质量改善明显
7	飞蚊症: 轻度玻璃体混浊, 眼前 4-5 个飘动的黑点, 随眼球转动飘动, 观察天花板、墙壁等白色背景有影响	飘动黑点比用药前变浅, 且观察天花板、墙壁等白色背景较用药前清晰, 对比敏感度有提高	黑点几乎消失, 观察天花板、墙壁等白色背景没有影响, 对比敏感度等视觉质量改善明显
8	飞蚊症: 中度玻璃体混浊, 眼前 4-5 个飘动的黑点, 有 1-2 条带状透明混浊, 观察天花板、墙壁等白色背景影响较大	飘动黑点和条带比用药前变浅, 且观察天花板、墙壁等白色背景较用药前清晰, 对比敏感度有所改善	黑点消失, 条带几乎消失, 对比敏感度等视觉质量改善明显
9	飞蚊症: 轻度玻璃体混浊, 眼前 3-4 个飘动的黑点, 观察天花板、墙壁等白色	飘动黑点比用药前变浅, 且观察天花板、墙壁等白色背景较用药前清晰, 对	黑点几乎消失, 对比敏感度等视觉质量改善明显

	背景有影响或干扰	比敏感度有改善	
--	----------	---------	--

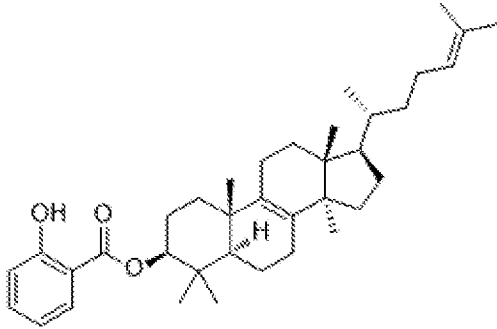
从表 2 的治疗效果可以看出，本发明提供的药物组合物用药 15 天左右就能使眼前黑点、条带明显变浅和/或减少，改善对比敏感度；用药 30 天左右，能够使眼前黑点、条带几乎消失，甚至完全消失，对比敏感度等视觉质量明显改善，飞蚊症基本治愈，且无其他副作用。

虽然，上文中已经用一般性说明、具体实施方式及试验，对本发明作了详尽的描述，但在本发明基础上，可以对之作一些修改或改进，这对本领域技术人员而言是显而易见的。因此，在不偏离本发明精神的基础上所做的这些修改或改进，均属于本发明要求保护的范畴。

权利要求书

1、一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括如下组分：

式 I 所示化合物、羟丙基甲基纤维素、苯扎氯铵和 pH 调节剂；



式 I。

2、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括如下重量份数的组分：

式 I 所示化合物 0.01~4 份、羟丙基甲基纤维素 2~12 份、苯扎氯铵 0.05~0.06 份和 pH 调节剂 1~20 份，所述药物组合物的 pH 为 6-8。

3、根据权利要求 2 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物中式 I 所示化合物的浓度为 0.01-4 mg/mL，进一步优选为 0.1 mg/mL、0.2 mg/mL、0.3 mg/mL、0.4 mg/mL、0.5 mg/mL、1 mg/mL、2 mg/mL、3 mg/mL 或 4 mg/mL。

4、根据权利要求 2 所述的药物组合物，其特征在于，所述 pH 调节剂选自氢氧化钠、盐酸、枸橼酸钠、枸橼酸、硼酸、硼砂、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾和磷酸氢二钾中的一种或至少两种的组合。

5、根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物还包括增溶剂。

6、根据权利要求 5 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物中增溶剂的重量份数为 10~50 份。

7、根据权利要求 5 所述的药物组合物，其特征在于，所述增溶剂选自聚山梨酯-80、甘油、氢化蓖麻油-RH40、聚乙二醇 400、羟丙基-β-环糊精和泊洛沙姆 188 中的一种或至少两种的组合。

8、根据权利要求 1-7 任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括如下重量份数的组分：

式 I 所示化合物 2 份、羟丙基甲基纤维素 6 份、硼酸 16.5 份、硼砂 2 份和苯扎氯胺 0.05 份；

或者，式 I 所示化合物 2 份、羟丙基甲基纤维素 6 份、聚山梨酯-80 40 份、硼酸 16 份、硼砂 1.6 份和苯扎氯胺 0.05 份；

或者，式 I 所示化合物 2 份、羟丙基甲基纤维素 6 份、氢化蓖麻油-RH40 10 份、硼酸 17 份、硼砂 1.7 份和苯扎氯胺 0.05 份。

9、一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括如下重量份数的组分：

式 I 所示化合物 2 份、羟丙基甲基纤维素 6 份、甘油 25 份和苯扎氯胺 0.05 份；

或者，式 I 所示化合物 2 份、羟丙基甲基纤维素 6 份、氢化蓖麻油-RH40 10 份、聚山梨酯-80 40 份、甘油 25 份和苯扎氯胺 0.05 份。

10、根据权利要求 1-9 任一项所述的药物组合物，其特征在于，式 I 所示化合物的粒径 $< 90 \mu\text{m}$ 。

11、根据权利要求 10 所述的药物组合物，其特征在于，式 I 所示化合物的粒径 $\leq 50 \mu\text{m}$ 。

12、根据权利要求 11 所述的药物组合物，其特征在于，式 I 所示化合物粒度分布为 $D_{90} \leq 7 \mu\text{m}$ 和/或 $D_{50} \leq 4 \mu\text{m}$ 。

13、根据权利要求 1-12 任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物的剂型为混悬剂、乳剂或凝胶剂，优选为乳剂。

14、一种如权利要求 1-13 任一项所述的药物组合物的制备方法，其特征在于，所述制备方法包括：将式 I 所示化合物、羟丙基甲基纤维素、苯扎氯胺、任选地 pH 调节剂和任选地增溶剂按处方量混合均匀，得到所述药物组合物。

15、根据权利要求 14 所述的制备方法，其特征在于，所述制备

方法包括如下步骤：

- (1) 用注射用水溶解羟丙基甲基纤维素，得溶液 I；
- (2) 用注射用水溶解处方量的除羟丙基甲基纤维素和式 I 所示化合物之外的组分，然后加入到所述溶液 I 中，混合均匀，得溶液 II；
- (3) 取处方量的式 I 所示化合物，加入所述溶液 II 中，混合均匀，得溶液 III；
- (4) 将所述溶液 III 用注射用水定容至全量，得到所述药物组合物。

16、一种如权利要求 1-13 任一项所述的药物组合物在制备预防或治疗白内障或飞蚊症的药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/113025

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 31/575(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 47/40(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61K 47/34(2017.01)i; A61K 47/10(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 9/107(2006.01)i; A61K 9/70(2006.01)i; A61P 27/12(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/-;A61K47/-;A61K9/-;A61P27/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, CNTXT, DWPI, VEN, EPTXT, WOTXT, USTXT, STN, PUBMED: 广州润尔眼科生物科技有限公司, 王延东, 苏映雪, 曹琛, 周胜安, 薛亚萍, 吴美容, 于垂亮, 羊毛甾醇, 羟丙基甲基纤维素, 苯扎氯铵, pH调节剂, 硼酸, 硼砂, 聚山梨酯, 甘油, 氢化蓖麻油, 泊洛沙姆188, 羟丙基-β-环糊精, 聚乙二醇400, 吐温80, 眼部疾病, 白内障, 飞蚊症, 玻璃体混浊, 飞蚊, Lanosterol, Glycerol, Hydroxypropylmethyl cellulose, HMPC, Hydrogenated castor oil, β-cyclodextrin, Preservatives, benzalkonium chloride, pH adjusters, boric acid, borax, poloxamer 188, PEG400, Tween, ophthalmic disease, eye, cataract, Flying mosquito, floater, vitreous opacity, clouding, CAS: 79-63-0		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 114129574 A (GUANGZHOU RELER OPHTHALMIC BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 04 March 2022 (2022-03-04) claims 1-17	1-16
PX	CN 113413415 A (DONGGUAN BOSHENG BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO., LTD. et al.) 21 September 2021 (2021-09-21) claims 1-5	1-16
PX	CN 114129575 A (GUANGZHOU RELER OPHTHALMIC BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 04 March 2022 (2022-03-04) claims 1-22	1-16
X	WO 2020177714 A1 (ZHONGSHAN OPHTHALMIC CENTER, SUN YAT-SEN UNIVERSITY) 10 September 2020 (2020-09-10) description, page 3, prescriptions 7 and 9, and description, page 2, detailed description of the invention to page 3, line 8	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 01 November 2022		Date of mailing of the international search report 18 November 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/113025

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020177714 A1 (ZHONGSHAN OPHTHALMIC CENTER, SUN YAT-SEN UNIVERSITY) 10 September 2020 (2020-09-10) description, page 3, prescriptions 7 and 9, and description, page 2, detailed description of the invention to page 3, line 8	16
Y	US 2020360403 A1 (SCIAMANNA, J. D.) 19 November 2020 (2020-11-19) description, paragraphs 0009 and 0013	16,
X	CN 108472303 A (CATACORE INC.) 31 August 2018 (2018-08-31) description, paragraphs 0017, 0023, 0039, and 0086-0102	1-16
X	WO 2018036522 A1 (BIOTOOL, LLC et al.) 01 March 2018 (2018-03-01) description, pages 8-11	1-16
A	WO 2020020306 A1 (ZHONGSHAN OPHTHALMIC CENTER, SUN YAT-SEN UNIVERSITY) 30 January 2020 (2020-01-30) claims 1-9	1-16
Y	江静等 (JIANG, Jing et al.). "飞蚊症的西医大探索 (Non-official translation: Great Exploration of Floaters in Western Medicine)" 科技风 (Technology Wind), 29 February 2020 (2020-02-29), page 197	16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/113025

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	114129574	A	04 March 2022	None			
CN	113413415	A	21 September 2021	None			
CN	114129575	A	04 March 2022	None			
WO	2020177714	A1	10 September 2020	US	2022133744	A1	05 May 2022
US	2020360403	A1	19 November 2020	None			
CN	108472303	A	31 August 2018	WO	2017019808	A1	02 February 2017
				AU	2016298951	A1	22 February 2018
				CA	2993196	A1	02 February 2017
				US	2020016176	A1	16 January 2020
				JP	2018522070	A	09 August 2018
				US	2017027961	A1	02 February 2017
				EP	3328389	A1	06 June 2018
WO	2018036522	A1	01 March 2018	CN	106344587	A	25 January 2017
WO	2020020306	A1	30 January 2020	RU	2766088	C1	07 February 2022
				CO	2021000932	A2	17 February 2021
				KR	20210038596	A	07 April 2021
				MA	53397	A	02 June 2021
				JP	2021524499	A	13 September 2021
				CN	112543762	A	23 March 2021
				BR	112021001172	A2	27 April 2021
				PH	12021550182	A1	21 February 2022
				SG	11202100665 W	A	25 February 2021
				US	2021246158	A1	12 August 2021
				EP	3828193	A1	02 June 2021
				CA	3107361	A1	30 January 2020
				AU	2019308940	A1	11 March 2021
				ZA	202100923	B	27 October 2021

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 31/575(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 47/40(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61K 47/34(2017.01)i; A61K 47/10(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 9/107(2006.01)i; A61K 9/70(2006.01)i; A61P 27/12(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K31/-;A61K47/-;A61K9/-;A61P27/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称,和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, CNTXT, DWPI, VEN, EPTXT, WOTXT, USTXT, STN, PUBMED: 广州润尔眼科生物科技有限公司, 王延东, 苏映雪, 曹琛, 周胜安, 薛亚萍, 吴美容, 于垂亮, 羊毛甾醇, 羟丙基甲基纤维素, 苯扎氯铵, pH调节剂, 硼酸, 硼砂, 聚山梨酯, 甘油, 氢化蓖麻油, 泊洛沙姆188, 羟丙基-β-环糊精, 聚乙二醇400, 吐温80, 眼部疾病, 白内障, 飞蚊症, 玻璃体混浊, 飞蚊, Lanosterol, Glycerol, Hydroxypropylmethyl cellulose, HMPC, Hydrogenated castor oil, β-cyclodextrin, Preservatives, benzalkonium chloride, pH adjusters, boric acid, borax, poloxamer 188, PEG400, Tween, ophthalmic disease, eye, cataract, Flying mosquito, floater, vitreous opacity, clouding, CAS: 79-63-0</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 114129574 A (广州润尔眼科生物科技有限公司) 2022年3月4日 (2022 - 03 - 04) 权利要求1-17</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 113413415 A (东莞博盛生物科技有限公司等) 2021年9月21日 (2021 - 09 - 21) 权利要求1-5</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 114129575 A (广州润尔眼科生物科技有限公司) 2022年3月4日 (2022 - 03 - 04) 权利要求1-22</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2020177714 A1 (中山大学中山眼科中心) 2020年9月10日 (2020 - 09 - 10) 说明书第3页处方7、处方9, 说明书第2页发明内容-第3页第8行</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2020177714 A1 (中山大学中山眼科中心) 2020年9月10日 (2020 - 09 - 10) 说明书第3页处方7、处方9, 说明书第2页发明内容-第3页第8行</td> <td>16</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 114129574 A (广州润尔眼科生物科技有限公司) 2022年3月4日 (2022 - 03 - 04) 权利要求1-17	1-16	PX	CN 113413415 A (东莞博盛生物科技有限公司等) 2021年9月21日 (2021 - 09 - 21) 权利要求1-5	1-16	PX	CN 114129575 A (广州润尔眼科生物科技有限公司) 2022年3月4日 (2022 - 03 - 04) 权利要求1-22	1-16	X	WO 2020177714 A1 (中山大学中山眼科中心) 2020年9月10日 (2020 - 09 - 10) 说明书第3页处方7、处方9, 说明书第2页发明内容-第3页第8行	1-16	Y	WO 2020177714 A1 (中山大学中山眼科中心) 2020年9月10日 (2020 - 09 - 10) 说明书第3页处方7、处方9, 说明书第2页发明内容-第3页第8行	16
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
PX	CN 114129574 A (广州润尔眼科生物科技有限公司) 2022年3月4日 (2022 - 03 - 04) 权利要求1-17	1-16																		
PX	CN 113413415 A (东莞博盛生物科技有限公司等) 2021年9月21日 (2021 - 09 - 21) 权利要求1-5	1-16																		
PX	CN 114129575 A (广州润尔眼科生物科技有限公司) 2022年3月4日 (2022 - 03 - 04) 权利要求1-22	1-16																		
X	WO 2020177714 A1 (中山大学中山眼科中心) 2020年9月10日 (2020 - 09 - 10) 说明书第3页处方7、处方9, 说明书第2页发明内容-第3页第8行	1-16																		
Y	WO 2020177714 A1 (中山大学中山眼科中心) 2020年9月10日 (2020 - 09 - 10) 说明书第3页处方7、处方9, 说明书第2页发明内容-第3页第8行	16																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年11月1日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年11月18日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>陈红霞</p> <p>电话号码 86-(10)-53962092</p>																		

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	US 2020360403 A1 (SCIAMANNA J. D.) 2020年11月19日 (2020 - 11 - 19) 说明书第0009段, 0013段	16
X	CN 108472303 A (卡塔科雷公司) 2018年8月31日 (2018 - 08 - 31) 说明书第0017段, 第0023段, 第0039段, 第0086-0102段	1-16
X	WO 2018036522 A1 (上海毕傲图生物科技有限公司等) 2018年3月1日 (2018 - 03 - 01) 说明书第8-11页	1-16
A	WO 2020020306 A1 (中山大学中山眼科中心) 2020年1月30日 (2020 - 01 - 30) 权利要求1-9	1-16
Y	江静等, . “飞蚊症的西医大探索, ” 《科技风》, , 2020年2月29日 (2020 - 02 - 29), 第197页	16

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/113025

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	114129574	A	2022年3月4日	无			
CN	113413415	A	2021年9月21日	无			
CN	114129575	A	2022年3月4日	无			
WO	2020177714	A1	2020年9月10日	US	2022133744	A1	2022年5月5日
US	2020360403	A1	2020年11月19日	无			
CN	108472303	A	2018年8月31日	WO	2017019808	A1	2017年2月2日
				AU	2016298951	A1	2018年2月22日
				CA	2993196	A1	2017年2月2日
				US	2020016176	A1	2020年1月16日
				JP	2018522070	A	2018年8月9日
				US	2017027961	A1	2017年2月2日
				EP	3328389	A1	2018年6月6日
WO	2018036522	A1	2018年3月1日	CN	106344587	A	2017年1月25日
WO	2020020306	A1	2020年1月30日	RU	2766088	C1	2022年2月7日
				CO	2021000932	A2	2021年2月17日
				KR	20210038596	A	2021年4月7日
				MA	53397	A	2021年6月2日
				JP	2021524499	A	2021年9月13日
				CN	112543762	A	2021年3月23日
				BR	112021001172	A2	2021年4月27日
				PH	12021550182	A1	2022年2月21日
				SG	11202100665W	A	2021年2月25日
				US	2021246158	A1	2021年8月12日
				EP	3828193	A1	2021年6月2日
				CA	3107361	A1	2020年1月30日
				AU	2019308940	A1	2021年3月11日
				ZA	202100923	B	2021年10月27日